

# Динаміка інтенсивності лейкореї, сироваткових концентрацій адгезинів ICAM-1 та VCAM-1 під впливом антимікробної терапії у чоловіків з первинним та рецидивним монобактеріальним гострим уретритом, спричиненим *C. trachomatis*, *M. genitalium* та *U. urealyticum*

Анфілова М. Р.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

За участю 180 пацієнтів досліджено зв'язки між вмістом молекул міжклітинної адгезії ICAM-1, VCAM-1, уретральною лейкореєю, сумарним балом уретральних симптомів, а також динаміка цих показників у процесі ерадикації антигенів під дією антимікробних препаратів при первинному та рецидивному гострому монобактеріальному уретриті, спричиненому *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*. Встановлено, що, незалежно від типу перебігу, між ICAM-1, VCAM-1, уретральною лейкореєю, сумарним балом уретральних симптомів існує прямий статистично достовірний зв'язок середньої сили. Низький вміст ICAM-1, VCAM-1 на ранній стадії запалення асоціюється з більш тривалою нормалізацією лейкореї та симптомів, більш низькою ефективністю антимікробної терапії, більш високим відсотком персистенції лейкореї. При тривалості реінфекційного періоду більше 6 місяців, динаміка нормалізації досліджуваних показників у пацієнтів з вторинним процесом не відрізняється від такої при первинному. Робиться висновок про необхідність подальших досліджень для пошуку препаратів, за допомогою яких можна впливати на вміст ICAM-1, VCAM-1 і таким чином на перебіг урогенітальних інфекцій, зумовлених *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*.

**Ключові слова:** *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, уретрит, лейкорея, молекули міжклітинної адгезії, ICAM-1, VCAM-1

Широке впровадження у клінічну практику методів молекулярної діагностики дозволило встановити, що значна частка негонококових уретритів (НГУ) спричиняються такими внутрішньоклітинними облигатними патогенами, як *C. trachomatis*, *M. genitalium* та *U. urealyticum*. Зокрема, у рекомендаціях CDC 2010 зазначається, що у США [1]:

- 15%-40% випадків НГУ зумовлено *C. trachomatis*;

- 15%-25% випадків – *M. genitalium*.

Більше того, на підставі нещодавно проведеного дослідження етіологічних чинників гострого уретриту у 424 чоловіків, Ito S. et al. [2] повідомили, що майже у 48,1 % випадків НГУ були спричинені *C. trachomatis*, а збудники негонококового і нехламідійного уретриту за частотою виявлення розташувалися у такому порядку:

- *M. genitalium* (22,7 %);
- *U. urealyticum* (19,5 %);
- аденовірус людини (16,2 %);

- *H. influenzae* (14,3 %);
- *Ureaplasma parvum* (9,1 %);
- *Herpes simplex* тип 1 (7,1 %);
- *M. hominis* (5,8 %);
- *Neisseria meningitidis* (3,9 %);
- *Herpes simplex* тип 2 (2,6 %);
- *Trichomonas vaginalis* (1,3 %).

Недостатня дослідженість імунопатогенезу інфекцій урогенітального тракту чоловіків, спричинених цими трьома найбільш поширеними збудниками із статевим шляхом передачі (*C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*), не тільки утруднює прогнозування та профілактику їх клініко-патологічних наслідків:

- персистуючого уретриту;
- епідидиміту;
- синдрому хронічного тазового болю;
- патоспермії;
- сексуально набутого реактивного артрити;
- цервіциту;
- гідросальпінгсу;

- позаматкової вагітності;
- запалення органів малого тазу;
- неплідності, –

але й загальному розробку нових методів лікування, особливо актуальну в умовах зростаючої проблеми резистентності патогенних мікроорганізмів до антимікробних препаратів.

Останнім часом іде активний пошук потенційних предикторів, за наявності або рівнем яких можна визначати вірогідність розвитку тих чи інших ускладнень урогенітальних інфекцій у чоловіків та жінок. У жінок у якості таких предикторів ряд авторів пропонує використовувати лейкоорею [3-5]. Лейкоорея – стан, що характеризується надмірним вмістом поліморфноядерних лейкоцитів в уретральних, вагінальних, цервікальних виділеннях і визначається за допомогою мікроскопії. Показано, що як у вагітних, так і у не вагітних жінок вагінальна лейкоорея, незалежно від присутності бактеріального вагінозу, сильно корелює з інфікованістю цервікусу *C. trachomatis* та *N. gonorrhoeae* [5].

У дослідженнях *in vitro* було встановлено, що молекули міжклітинної адгезії ICAM-1 (intercellular adhesion molecules) відіграють важливу роль у протихламідійній активності T-хелперів 1 типу (CD4+) та цитолітичних клітин (CD8+) – головних ефektorів імунної відповіді, забезпечуючи їх швидку міграцію у вогнище запалення [6, 7]. Вочевидь, це пояснюється високою спорідненістю ICAM-1 до лейкоцитарного інтегрину LFA1 (функціональний лімфоцитарний антиген 1 типу). Igietseme J. U. et al. [6], вивчаючи перебіг генітального хламідіозу у ICAM-1-knockout мишей (ICAM-1KO), спостерігали, що у останніх протягом перших трьох тижнів після інфікування мало місце більш виражене бактеріальне навантаження, а самостійна ерадикація збудника займала більш тривалий час, ніж у інтактних. Також важливо, що у ICAM-1KO мишей хламідії частіше проникають у вищі відділи генітального тракту, призводячи до формування гідросальпінгсу [8]. Доведено, що антигени *U. urealyticum* стимулюють *in vitro* продукцію ICAM-1 макрофагами людини за дозозалежним типом, а при інактивації фактору некрозу пухлини -  $\alpha$  відповідними антитілами ця продукція зменшується на 85,5 %. У цьому ж експерименті, утворення ICAM-1 послаблювалось такими препаратами, як будезонід та дексаметазон [9]. Хоча на даний момент немає публікацій щодо здатності *M. genitalium* стимулювати експресію ICAM-1 клітинами організму людини, для інших представників сімейства вона підтверджена. Зокрема, ліпопротеїни, що входять у склад мембрани *Mycoplasma salivarium*, індукують експресію ICAM-1 на поверхні фібробластів людини [10, 11].

Одним із ключових етапів екстравазації

лейкоцитів при формуванні запальної реакції є їх фіксація до ендотеліальних клітин. Окрім ICAM-1, у якості модераторів цього процесу виступають і інші адгезивні молекули – E-селектин та васкулярна молекула клітинної адгезії 1 типу VCAM-1 (vascular cytoadhesion molecule-1). Нещодавно із застосуванням імуноелектронної мікроскопії було виявлено, що цитолітичні T-клітини (CD8+) після взаємодії з молекулою VCAM-1 отримують змогу до міграції крізь ендотеліальну клітину [12]. Окрім CD8+, VCAM-1 регулює міграцію та активність CD4+ клітин; з цим узгоджується посилення експресії на мембрані CD4+ клітин рецепторів VCAM-1 – CD29+, що відмічається в умовах запалення [13].

Зазначені вище факти дозволили нам припустити, що інтенсивність уретральної лейкоореї та рівень молекул клітинної адгезії ICAM-1 та VCAM-1 у сироватці крові пов'язані між собою, оскільки залежать від стимулюючої дії прозапальних цитокінів, і можуть визначати характер перебігу гострих первинних та рецидивних уретритів у чоловіків, спричинених *C. trachomatis*, *M. genitalium* та *U. urealyticum*.

**Метою дослідження** було визначити:

- чи є зв'язок між виразністю симптомів, інтенсивністю уретральної лейкоореї та вмістом сироваткових ICAM-1 та VCAM-1 у чоловіків з монобактеріальним первинним та рецидивним уретритом, зумовленим *C. trachomatis*, *M. genitalium* та *U. Urealyticum*;
- яким чином позначається ерадикація антигенів мікроорганізмів під впливом антимікробної терапії на динаміці виразності симптомів, інтенсивності уретральної лейкоореї та вмістом сироваткових ICAM-1 та VCAM-1 при первинному і рецидивному інфекційному процесі.

**Матеріали та методи дослідження.** Після отримання інформованої згоди, серед 800 пацієнтів чоловіків із клінікою гострого уретриту на етапі скринінгу були відібрані дві рівні за чисельністю ( $n = 90$ ) групи, що представляли первинний та рецидивний процес, у кожній з яких етіологічний чинник (*C. trachomatis*, *M. genitalium* та *U. urealyticum*) був рівнопредставлений ( $n = 30$ ). Згідно з планом експерименту, у пацієнтів обох груп визначали інтенсивність:

- симптомів уретриту;
- уретральної лейкоореї;
- молекул міжклітинної адгезії ICAM-1 і VCAM-1.

Реєстрація цих параметрів проводилася до початку лікування (день 0) та після проведення антимікробної терапії – 7, 14, 21, 28, 56, 90, 180, 360-й день.

**Оцінка симптомів гострого уретриту.** Характер та вираженість симптомів оцінювалися за спеціально розробленим нами опитувальником (Табл. 1).

Таблиця 1 - Опитувальник для оцінки симптомів гострого уретриту

№	Симптом	Оцінка
1	Тривалість симптомів	Кількість днів
2	Вперше/повторно	Так/ні
3	Виділення із уретри	Так/ні
	Характер	Слизові/слизово-гнійні (жовтий, зелений відтінок)
	Інтенсивність	Бали 1-5 (умовна шкала)
4	Дизурія, відчуття печіння/різи в уретрі при виході першої порції сечі	Так/ні
	Інтенсивність	Бали 1-5 (умовна шкала)
5	Свербіж в уретрі в проміжках часу між сечовипусканням	Бали 1-5 (умовна шкала)
6	Орхіалгія (відчуття важкості у яєчках)	Бали 1-5 (умовна шкала)

Вираженість симптомів оцінювали за сумарним балом опитувальника:

- менше 4 балів розцінювали, як слабку;
- менше 12 балів, – як помірну;
- більше 12 балів, – як сильну.

*Ідентифікація збудників в уретральних мазках.* ДНК *C. trachomatis*, *M. genitalium* та *U. urealyticum* виявлялись методом ПЛР. При позитивному результаті ПЛР-тесту на присутність *M. genitalium* та *U. urealyticum*, додатково проводили культуральний тест для визначення чутливості до антибіотиків. ПЛР-тести проводилися на скринінговому візиті та через місяць після початку лікування.

*Оцінка уретральної лейкої* проводилася при мікроскопії вологих препаратів, що готувалися шляхом поміщення тампонів, просичених уретральними виділеннями, у пробірку з невеликою кількістю (3 краплі) ізотонічного розчину. Після промивання тампону у розчині, одну краплю розчину поміщали на предметне скельце, накривали покривним скельцем і досліджували зразок під мікроскопом при великому збільшенні ( $\times 400$ ). Інтенсивність лейкої визначали за умовною шкалою:

- 0 балів (лейкої відсутня) – менше 5 лейкоцитів у полі зору в уретральних виділеннях;
- 1 бал – від 5 до 30 лейкоцитів у полі зору;
- 2 бали – від 30 до 60 лейкоцитів у полі зору;
- 3 бали – від 60 до 90 лейкоцитів у полі зору;
- 4 бали – більше 90 лейкоцитів у полі зору.

*Антимікробна терапія* проводилася у відповідності з рекомендаціями *IUSTI* по лікуванню гострого та рецидивного уретриту:

- при гострому уретриті використовували доксицикліну моногідрат – 100 мг *per os* 2 рази на день протягом 7 днів;

- при рецидивному уретриті: азитроміцин – 500 мг *per os* на початку і потім 250 мг на день протягом 4 днів + метронідазол 500 мг *per os* 2 рази на день протягом 5 днів.

*Визначення концентрацій розчинних молекул клітинної адгезії ICAM-1 та VCAM-1 у сироватці крові:* Зразки крові отримували шляхом пункції кубітальної вени і поміщали у скляну пробірку без антикоагулянту. Сироватку відділяли шляхом центрифугування і заморожували до  $-80^{\circ}\text{C}$ . Ліпемічні зразки, а також ті, що мали ознаки коагуляції, гемолізу та порушення режиму заморозки, видаляли. Концентрацію ICAM-1, VCAM-1 визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) із використанням стандартних комерційних тест-систем фірми Bender MedSystems GmbH (Австрія), у відповідності до рекомендацій виробника.

*Статистичний аналіз.* Вибіркова сукупність складала 180 спостережень. Рівень значущості приймався не вище 0,05. Розподіл пацієнтів за сироватковою концентрацією ICAM-1 та VCAM-1 відповідав нормальному закону і характеризувався середнім  $\pm$  стандартним відхиленням ( $M \pm \sigma$ ). Розподіл за інтенсивністю симптоматики характеризувався медіаною та 10 і 90 процентілями  $Me$  (10; 90).

Частота кількісної дискретної ознаки характеризувалася часткою (%). Для оцінки достовірності різниці між середніми використовувалася дисперсійний аналіз (критерій Фішера). Для попарних порівнянь використовувалася критерій Стюдента з поправкою Бонфероні. Наявність зв'язку визначали за коефіцієнтом Спірмена.

**Результати та їх обговорення.** Вихідні характеристики групи з гострим первинним уретритом представлені у табл. 2.

У всіх групах чоловіків з гострим первинним уретритом, незалежно від виду збудника, до початку лікування реєструвалася висока інтенсивність симптомів на фоні лейкої значного ступеня та високих сироваткових концентрацій ICAM-1, VCAM-1. При цьому, середні концентрації ICAM-1, VCAM-1 та медіана лейкої були достовірно більшими при хламідійній, ніж при мікоплазмовій та уреаплазмовій інфек-

Таблиця 2 - Характеристики груп чоловіків з первинним гострим уретритом

Параметр	Розмірність	<i>C. trachomatis</i> /s	<i>C. trachomatis</i> /w	<i>U. urealyticum</i>	<i>M. genitalium</i>
		n=19	n=11	n=30	n=30
Вік	роки	24±4	21±3	24±5	24±4
Тривалість симптомів	дні	3±1	5±1	4±1	5±1
Інтенсивність симптомів	бали	19 (12;20)	14 (10;15)	17 (11;19)	18 (12;19)
ICAM-1	нг/мл	1332,5±15	1121±16	908±16	911±16
VCAM-1	нг/мл	1448,6±17	1121±16	1299±18	1351±18
Лейкорейя	бали	4 (3;4)	3 (2;3)	4 (2;4)	4 (3;4)

ціях ( $p < 0,05$ ); останні ж за цими показниками достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ). Цікаво, що за медіаною інтенсивності симптомів групи також достовірно не розрізнялися ( $p > 0,05$ ). Слід зазначити, що у групі чоловіків з хламідійною етіологією уретриту була виявлена неоднорідність: усі досліджувані показники, розраховані на 11 спостереженнях, були достовірно нижчими, ніж ті, що отримані на решті 29 ( $p < 0,05$ ). Це дозволило нам розглядати дану групу, як окрему із відносно «слабким» типом реакції (її було позначено «*C. trachomatis* /w»), а основну, – як ту, що представляє «сильний» тип (її було позначено «*C. trachomatis* /s»).

До початку антимікробної терапії між інтенсивністю лейкорей та вмістом адгезинів у сироватці крові було виявлено статистично достовірний прямий позитивний зв'язок середньої сили ( $p < 0,05$ ).

На наступному етапі аналізу у кожній з груп було прослідковано динаміку змін сироваткових концентрацій ICAM-1, VCAM-1, лейкорей та симптоматики під впливом антимікробної терапії. Протягом першого місяця з моменту застосування антибіотика, коли відбувається ерадикація антигенних структур збудника, у всіх групах реєструвалося поступове статистично достовірне і клінічно значуще зниження сироваткових концентрацій ICAM-1, VCAM-1, вираженості лейкорей і симптоматики ( $p < 0,05$ ) (Рис. 1).

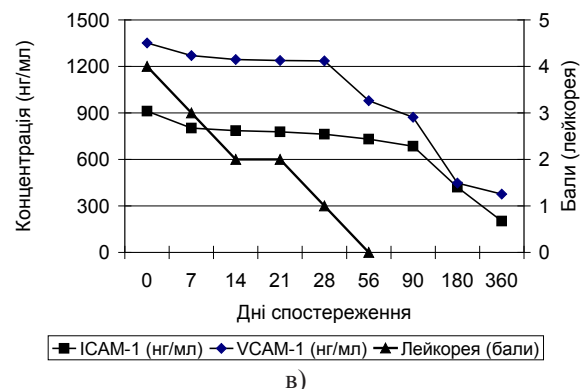
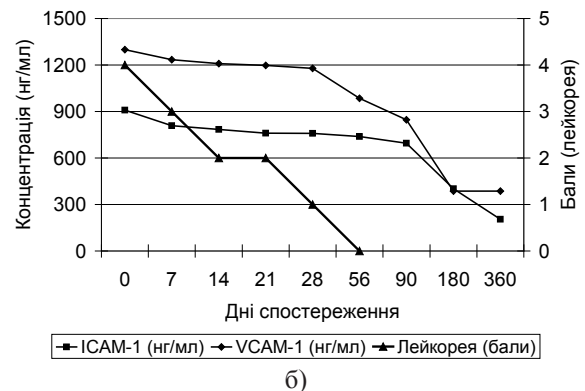
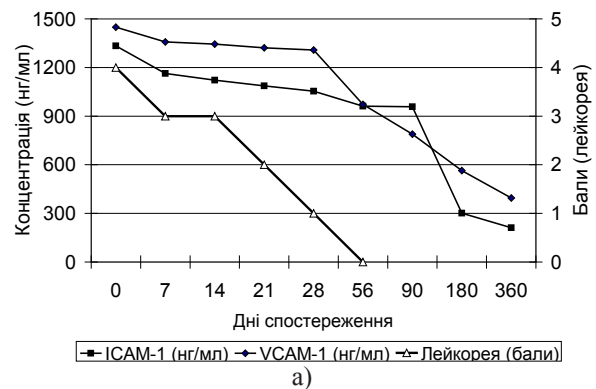
Так, за 1, 2, 3, 4-й тижень:

- у групі «*C. trachomatis* /s» із «сильним» типом відповіді питома зниження:

1) ICAM-1 становило відповідно 13 %, 4 %, 3 %, 3 % (загалом – 23 %);

2) VCAM-1 – 6 %, 1 %, 2 %, 1 % (загалом – 10%);

- у групі «*U. urealyticum*» питома зниження:



а) група «*C. trachomatis* /s»;

б) група «*U. urealyticum*»;

в) група «*M. genitalium*»;

Рисунок 1. Динаміка змін середніх сироваткових концентрацій ICAM-1, VCAM-1 та медіани лейкорей після проведення антимікробної терапії при гострому первинному уретриті різної етіології



1) ICAM-1 становило відповідно 11 %, 3 %, 1 %, 1 % (загалом – 16 %)

2) VCAM-1 – 5 %, 2 %, 1 %, 1 % (загалом – 9 %).

- у групі «*M. genitalium*» питоме зниження:

1) ICAM-1 становило відповідно 12 %, 2 %, 1 %, 1 % (загалом – 16 %)

2) VCAM-1 – 6 %, 2 %, 0,5 %, 0,5 % (загалом – 9 %).

Таким чином, у всіх групах найбільш інтенсивно концентрація адгезинів зменшувалась протягом першого тижня (період активності антимікробного препарату).

У результаті, до кінця першого місяця (моменту, коли антигенні структури збудника були видалені із тканин уретри у 98 % пацієнтів) середнє зменшення ICAM-1 та VCAM-1 складало відповідно:

- 279 нг/мл та 141 нг/мл – у групі «*C. trachomatis* /s»;

- 149,7 нг/мл та 120,7 нг/мл – у групі «*U. urealyticum*»;

- 148,8 нг/мл та 120 нг/мл – у групі «*M. genitalium*».

Зменшення вмісту антигенних структур також позитивно позначалося на розподілі пацієнтів за ступенем уретральної лейкоїї в усіх групах. Тим не менш, на 28-й день спостереження відсоток пацієнтів з відсутністю уретральної лейкоїї становив:

- у групі «*C. trachomatis* /s» – лише 37 %;

- у групі «*U. urealyticum*» – лише 35 %;

- у групі «*M. genitalium*» – лише 38 %.

(міжгрупові розбіжності не були статистич-

но достовірними,  $p > 0,05$ ).

Група «*C. trachomatis* /w» ( $n = 11$ ) достовірно відрізнялась від «*C. trachomatis* /s» не тільки за вихідними концентраціями ICAM-1, VCAM-1 та інтенсивністю лейкоїї, але і за динамікою їх зменшення внаслідок антимікробної терапії (Рис. 2). Так, воно відбувалося достовірно більш повільно ( $p < 0,05$ ): у даній групі за 1, 2, 3, 4-й тижень питоме зниження:

- ICAM-1 становило лише 3 %, 2 %, 4 %, 3 % (загалом – 12 %);

- VCAM-1 – лише 3 %, 3 %, 3 %, 5 % (загалом – 14 %).

До кінця першого місяця середнє зменшення ICAM-1 та VCAM-1 складало:

- ICAM-1 – лише 92 нг/мл;

- VCAM-1 – лише 114 нг/мл

(достовірно нижче, ніж у «*C. trachomatis* /w»,  $p < 0,05$ ).

Більше того, на 28-й день у всіх 11 (100 %) пацієнтів цієї групи реєструвалась лейкоїї; серед них:

- у 7 (63 %) пацієнтів вона дорівнювала 1 балу;

- у 4 (36 %) – 2 балам;

це також статистично достовірно відрізняло цю групу від груп «*C. trachomatis* /s» та «*U. urealyticum*», «*M. genitalium*».

Зниження ICAM-1, VCAM-1 та уретральної лейкоїї протягом першого місяця в усіх основних групах асоціювалось зі статистично достовірним і клінічно значущим зниженням медіани сумарного балу інтенсивності симптомів ( $p < 0,05$ ) (Рис. 3).

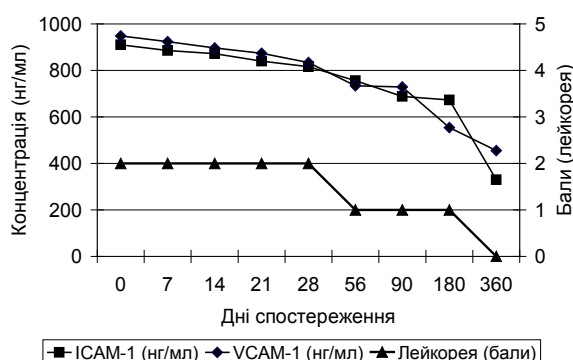


Рисунок 2. Динаміка змін середніх сироваткових концентрацій ICAM-1, VCAM-1 та медіани лейкоїї після проведення антимікробної терапії при гострому первинному уретриті хламідійної етіології у чоловіків зі «слабким» типом імунної відповіді

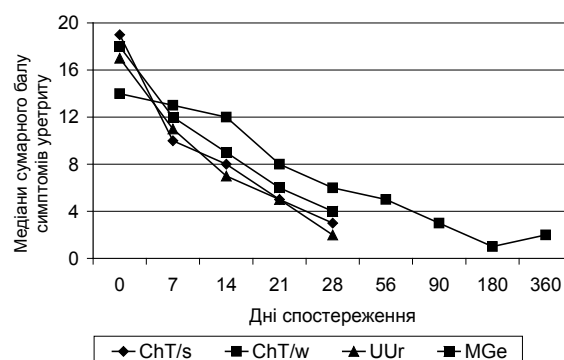


Рисунок 3. Динаміка змін медіани сумарного балу симптомів уретриту після проведення антимікробної терапії при гострому первинному уретриті різної етіології

У періоді спостереження від 56 до 360-го дня середні концентрації *ICAM-1*, *VCAM-1* продовжували знижуватися (Рис. 1) і досягли нормальних рівнів у всіх групах окрім «*C. trachomatis* /w», де середні концентрації *ICAM-1* та *VCAM-1* на фінальний день спостереження відповідно в 1,5 та 1,2 разу перевищували показники норми, а у 36 % пацієнтів зберігалася лейкорея інтенсивністю в 1 бал ( $p < 0,05$ ). Також слід зазначити, що підвищені концентрації *ICAM-1* та *VCAM-1* у віддаленому періоді корелювали з підтриманням лейкореї та симптоматики уретриту.

Пацієнти з рецидивним уретритом різної етіології достовірно не відрізнялися за вихідними значеннями сироваткових концентрацій адгезивних молекул, уретральної лейкореї та сумарного балу симптомів від пацієнтів з первинним гострим. Період від першого епізоду інфекції до реінфікування коливався від двох місяців до двох років. У той же час, у підгрупі, де тривалість періоду з моменту першого епізоду інфекції до реінфікування не перевищувала 6 місяців, нормалізація рівня лейкореї та усунення симптоматики відбувалася достовірно швидше (у середньому, на 21-у добу,  $p < 0,05$ ), ніж у тих, у кого цей період був більш тривалим, та у тих, що стикались з інфекцією вперше. Це може свідчити про формування короткочасної імунологічної пам'яті, що сприяє прискоренню ерадикації антигену.

У відповідь на проникнення антигенних структур мікроорганізмів, в уретрі розвивається імунологічна реакція, в якій за їх презентацію відповідають дендритні клітини, а головними ефекторами є *T*-хелпери першого типу та цитотоксичні *T*-клітини (*CD8+*). Її ефективність та швидкість визначає не тільки, як своєчасно буде обмежене розповсюдження патогенів і наскільки повноцінно відбудеться їх ерадикація, але і чи розвинуться певні укладення. Отже, адекватна міжклітинна взаємодія і оперативна мобілізація імунокомпетентних клітин вкрай важливі для результатів усієї реакції. У свою чергу, ці процеси відбуваються за участю молекул міжклітинної адгезії *ICAM-1* та *VCAM-1*. У нашому дослідженні ми встановили, що між концентрацією *ICAM-1*

та *VCAM-1*, інтенсивністю уретральної лейкореї та виразністю симптомів існує прямий зв'язок середньої сили. Більше того, достатній вміст *ICAM-1* та *VCAM-1* на початковому етапі може вказувати, на скільки ефективною буде ерадикація збудника під впливом антимікробної терапії і на скільки динамічно будуть зменшуватися лейкорея та виразність симптомів. Зокрема, на це вказує той факт, що у пацієнтів з первинним гострим хламідійним уретритом і недостатністю адгезивів динаміка змін є більш повільною і частіше розвивається персистуюче запалення. Крім того, ерадикація індукторів імунної реакції супроводжується одночасним зменшенням концентрацій *ICAM-1* та *VCAM-1*, інтенсивності уретральної лейкореї та симптоматики. Це узгоджується з відомим біологічним механізмом, згідно з яким стимуляція антигенами мікроорганізмів приводить до активації імунокомпетентних клітин, посилення продукції прозапальних цитокінів, що, у свою чергу, веде до посилення експресії молекул міжклітинної адгезії і стрімкій міграції лейкоцитів у вогнище запалення. Зниження антигенної стимуляції веде до затухання цих процесів. Отже, достатній вміст *ICAM-1* та *VCAM-1* на ранній стадії визначає швидкість імунної реакції, а високий вміст на пізній стадії може свідчити про хронізацію процесу чи недостатньо ефективну ерадикацію збудника.

Слід зазначити, що у нашому дослідженні ми не виявили розбіжностей між перебігом імунної реакції при гострому та рецидивному процесі, якщо між першим епізодом та реінфікуванням пройшло більше 6 місяців. У тих же пацієнтів, де цей період був менше 6 місяців, усунення симптоматики та лейкореї відбувалося швидше (у середньому, на 7 днів раніше).

Вплив на вміст молекул клітинної адгезії за допомогою лікарських препаратів є перспективним напрямком у лікуванні урогенітальних інфекцій, спричинених *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, оскільки дозволить підвищити ефективність ерадикації і знизить ризик хронізації процесу та розвитку незворотних уражень урогенітального тракту чоловіків та жінок.

## Висновки

1. Між вираженістю симптомів, інтенсивністю уретральної лейкоїї та вмістом сироваткових ICAM-1 та VCAM-1 у чоловіків з монобактеріальним первинним та рецидивним уретритом, зумовленим *C. trachomatis*, *M. genitalium* та *U. urealyticum*, є прямий зв'язок середньої сили.

2. Ерадикація антигенів мікроорганізмів у результаті антимікробної терапії супроводжується поступовим зниженням концентрації сироваткових ICAM-1 та VCAM-1, виразності симптомів, інтенсивності уретральної лейкоїї як при первинному, так і при рецидивному інфекційному процесі.

3. Низький вміст ICAM-1 та VCAM-1 на початковій стадії запальної реакції пов'язаний з ризиком хронізації запалення або недостатньо ефективної ерадикації.

4. Повільна динаміка зниження ICAM-1 та VCAM-1 після антимікробної терапії також асоціюється з ризиком хронізації запалення або недостатньо ефективної ерадикації.

5. Імунологічна пам'ять після первинного гострого уретриту, зумовленого *C. trachomatis*, *M. genitalium* та *U. urealyticum*, є короточасною (динаміка змін досліджуваних показників після проведення антимікробної терапії у пацієнтів з тривалим періодом реінфікування достовірно не відрізняється від такої при гострому процесі).

6. Необхідні подальші дослідження для виявлення препаратів, за допомогою яких можна впливати на концентрацію молекул міжклітинної адгезії і, таким чином, впливати на перебіг і прогноз урогенітальних інфекцій, спричинених *C. trachomatis*, *M. genitalium* та *U. urealyticum*.

## ЛІТЕРАТУРА

1. 2010 STD Treatment Guidelines <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/urethritis-and-cervicitis.htm>.
2. Male non-gonococcal urethritis: From microbiological etiologies to demographic and clinical features / S. Ito, N. Hanaoka, K. Shimuta *et al.* // Int. J. Urol. – 2016. – Feb 4. doi: 10.1111/iju.13044. [Epub ahead of print].
3. Vaginal polymorphonuclear leukocytes and bacterial vaginosis as markers for histologic endometritis among women without symptoms of pelvic inflammatory disease / M. H. Yudin, S. L. Hillier, Wiesenfeld H. C. *et al.* // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 188, No 2. – P. 318-323.
4. Lazenby G. B. Correlation of Leukorrhea and Trichomonas Vaginalis Infection / G. B. Lazenby, D. E. Soper, F. S. Nolte // Clin. Microbiol. – 2013. Vol. 51, No 7. – P. 2323-2327.
5. Leukorrhea and bacterial vaginosis as in-office predictors of cervical infection in high-risk women / M. M. Hakakha, J. Davis, L. M. Korst, N. S. Silverman // Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 100, No 4. – P. 808-812.
6. Beatty P. R. CD8+ T lymphocyte-mediated lysis of Chlamydia-infected L cells using an endogenous antigen pathway / P. R. Beatty, R. S. Stephens // J. Immunol. – 1994. – Vol. 153. – P. 4588.
7. Integrin-mediated epithelial-T cell interaction enhances nitric oxide production and increased intracellular inhibition of Chlamydia / J. U. Igi-tseme, I. M. Uriri, R. Hawkins, R. G. Rank // J. Leuk. Biol. – 1996. – Vol. 59. – P. 656.
8. The intercellular adhesion molecule type - 1 is required for rapid activation of T helper type 1 lymphocytes that control early acute phase of genital chlamydial infection in mice Immunology / J. U. Igi-tseme, G. A. Ananaba, J. Bollier, // Immunology. – 1999. – Vol. 98, No 4. – P. 510-519.
9. Induction of human macrophage vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule-1 by Ureaplasma urealyticum and downregulation by steroids / Y. H. Li, A. Brauner, J. S. Jensen, K. Tullus // Biol. Neonate. – 2002. – Vol. 82, No 1. – P. 22-28.
10. Transcriptional activation of mRNA of intercellular adhesion molecule 1 and induction of its cell surface expression in normal human gingival fibroblasts by Mycoplasma salivarium and Mycoplasma fermentans / L. Dong, K. Shibata, Y. Sawa *et al.* // Infect. Immun. – 1999. – Vol. 67, No 6. – P. 3061-3065.
11. The N-terminal lipopeptide of a 44-kDa membrane-bound lipoprotein of Mycoplasma salivarium is responsible for the expression of intercellular adhesion molecule-1 on the cell surface of normal human gingival fibroblasts / K. Shibata, A. Hasebe, T. Into *et al.* // J. Immunol. – 2000. – Vol. 165, No 11. – P. 6538-6544.
12. Direct evidence for activated CD8+ T cell transmigration across portal vein endothelial cells in liver graft rejection / T. Kariya, H. Ueta, X. D. Xu // J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 18. [Epub ahead of print].
13. Regulation of CD4(+) T cells by pleural mesothelial cells via adhesion molecule-dependent mechanisms in tuberculous pleurisy / M. L. Yuan, Z. H. Tong, X. G. Jin // PLoS One. – 2013. – Vol. 19, No 8 (9). – P. e74624.

**ДИНАМИКА ИНТЕНСИВНОСТИ ЛЕЙКОРЕИ, СЫВОРОТОЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ АДГЕЗИНОВ ICAM-1 И VCAM-1 ПОД ВЛИЯНИЕМ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ У МУЖЧИН С ПЕРВИЧНЫМ И РЕЦИДИВИРУЮЩИМ МОНОБАКТЕРИАЛЬНЫМ ОСТРЫМ УРЕТРИТОМ, ВЫЗВАННЫМ *C. TRACHOMATIS*, *M. GENITALIUM* И *U. UREALYTICUM*.**

**Анфилова М. Р.**

*Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова*

При участии 180 пациентов исследованы связи между содержанием молекул межклеточной адгезии ICAM-1, VCAM-1, уретральной лейкореей, суммарным баллом уретральных симптомов, а также динамика этих показателей в процессе эрадикации антигенов под действием антимикробных препаратов при первичном и рецидивирующем остром монобактериальном уретрите, вызванном *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*. Установлено, что, независимо от типа течения, между ICAM-1, VCAM-1, уретральной лейкореей, суммарным баллом уретральных симптомов существует прямая статистически связь средней силы. Низкое содержание ICAM-1, VCAM-1 на ранней стадии воспаления ассоциируется с более длительной нормализацией лейкореи и симптомов, более низкой эффективностью антимикробной терапии, более высоким процентом персистенции лейкореи. При продолжительности реинфекционного периода более 6 месяцев, динамика нормализации исследуемых показателей у пациентов с вторичным процессом не отличается от таковой при первичном. Делается вывод о необходимости дальнейших исследований для поиска препаратов, с помощью которых можно влиять на содержание ICAM-1, VCAM-1 и таким образом на ход урогенитальных инфекций, обусловленных *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*.

**Ключевые слова:** *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, уретрит, лейкорея, молекулы межклеточной адгезии, ICAM-1, VCAM-1

**DYNAMICS OF LEUCORRHOEA INTENSITY AND SERUM ADHESINS (ICAM-1 AND VCAM-1) CONCENTRATIONS UNDER THE INFLUENCE OF ANTIMICROBIAL THERAPY IN MEN WITH PRIMARY AND RECURRENT MONO-BACTERIAL ACUTE URETHRITIS CAUSED BY *C. TRACHOMATIS*, *M. GENITALIUM* AND *U. UREALYTICUM*.**

**Anfilova M. R.**

*M. Pirogov Vinnitsa National Medical University*

With the participation of 180 patients, the study of associations between the content of intercellular adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, urethral leucorrhoea, urethral symptoms total score and dynamics of these indices in the process of antigen eradication under the action of antimicrobial agents under the primary and recurrent acute mono-bacterial urethritis caused by *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* was performed. It was ascertained that, regardless of the course type, there is a statistically significant direct correlation of medium strength between ICAM-1, VCAM-1, urethral leucorrhoea and urethral symptoms total score. Low content of ICAM-1, VCAM-1 in the early stages of the inflammation was associated with the prolong leucorrhoea and symptoms normalization, lower effectiveness of antimicrobial therapy and higher percentage of leucorrhoea persistence. As reinfection period length exceeded 6 months, the dynamics of normalization of the investigated parameters in patients with the secondary process did not differ from that under the primary one. The conclusion was drawn about the need for further investigation to find drugs by means of which one can influence the content of ICAM-1, VCAM-1 and thus the course of urogenital infections caused by *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*.

**Keywords:** *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, urethritis, leucorrhoea, intercellular adhesion molecule, ICAM-1, VCAM-1

---

**Анфилова Марина Родионовна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н. И. Пирогова.  
[m\\_anfilova@rambler.ru](mailto:m_anfilova@rambler.ru)